

КВАНТОВО-ХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЙ В СУПРАМОЛЕКУЛЯРНИХ СИСТЕМАХ: ХОЛЕСТЕРИН - ЖОВЧНІ КИСЛОТИ - КРЕМНЕЗЕМ У ВОДНИХ РОЗЧИНАХ

О.О. Казакова

*Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України
вул. Генерала Наумова 17, 03164, Київ-164
E-mail: kazakova_olga@ukr.net*

Методом РМ7 з використанням сольватаційної моделі COSMO досліджено взаємодію холестерину з поверхню частково гідрофобізованого кремнезему у водних розчинах жовчних кислот. Розраховано розподіли електростатичного та гідрофобного потенціалів молекул та комплексів. Значення вільних енергій адсорбції Гіббса жовчних кислот на поверхні кремнезему корелюють з коефіцієнтами розподілу в системі н-октанол–вода. Енергії взаємодії холестерину з жовчними кислотами впливають на його адсорбцію на кремнеземі. Чим міцніший зв'язок холестерину з молекулами жовчних кислот, тим менше його вивільняється з первинних міцел у розчин і адсорбується на поверхні.

Ключові слова: *кремнезем, триметилсилільні групи, холестерин, жовчні кислоти, адсорбція, сольватація, вільні енергії Гіббса*

Вступ

Гіперхолестеринемія пов'язана з аномальним збільшенням холестерину в крові. Цей надлишок холестерину може викликати серцеві напади, атеросклероз, гіпертонію, судинні захворювання мозку, а також утворення жовчних каменів. Відомо, що так звана сімейна гіперхолестеринемія призводить до підвищення рівню холестерину ліпопротеїдів низької щільності вже з народження в два-три рази порівняно із загальною популяцією. За останніми даними гіперхолестеринемія значно підвищує ризики гострого інфаркту міокарда у пацієнтів з COVID-19 [1].

Концентрацію холестерину можна знизити, вживаючи дієту з низьким вмістом холестерину або завдяки спортивним тренуванням; але іноді цієї стратегії недостатньо для зниження рівня холестерину. В таких випадках призначають фармакологічне лікування. Великий інтерес викликає також можливість виведення зайвого холестерину з організму шляхом адсорбції. Високодисперсний кремнезем, як вихідний, так і модифікований різними функціональними групами, ефективно застосовується в медичній практиці як ентеросорбент, композитний компонент та носій лікарських засобів [2, 3]. У роботі [4] було показано, що з сироватки хворого на гіперхолестеринемію більша частина холестерину адсорбується високодисперсним кремнеземом вже за перші 5 хв. Відомо, що жовчні солі солюбілізують практично не розчинний у воді холестерин ($3,7 \cdot 10^{-8}$ М при 35°C [5]) внаслідок утворення змішаних міцел [6, 7].

Тому метою даної роботи стало дослідження адсорбції холестерину на поверхні модифікованого триметилсилільними групами кремнезему (ступінь модифікування 50%) з водних розчинів, що містять жовчні солі. Вибір частково гідрофобізованого триметилсилільними групами адсорбенту обумовлений підвищенням спорідненості

холестерину і жовчних кислот до гідрофобних поверхонь, у той час як гідроксильні групи, що залишилися, забезпечують хорошу змочуваність водою.

Теоретична частина

Для визначення механізму адсорбції всіх компонентів супрамолекулярної системи холестерин (Ch, рис.1) - жовчні кислоти (таурохолева (TCA), холева (CA), дезоксихолева (DCA) та хенодезоксихолева (CDCA), рис. 2) на поверхні кремнезему з триметилсилільними групами використано метод PM7 та модель сольватації COSMO, реалізовані в програмному комплексі MOPAC2016 [8]. Напівемпіричний метод PM7, найбільш поширений для розрахунків великих систем, був розроблений для покращення опису нековалентних взаємодій (дисперсійних, водневих та галогенних зв'язків). Сольватаційна модель COSMO (COnductor-like Screening MOdel) [9] найбільш використовується в обчислювальній хімії для моделювання ефектів сольватації у великих системах. На відміну від поляризованої моделі континууму (PCM), з точними діелектричними граничними умовами, метод COSMO використовує апроксимативну функцію масштабування $f(\epsilon)$. Порівняння методів COSMO та формалізму інтегрального рівняння PCM (IEFPCM) [10], що поєднує точні діелектричні граничні умови зі зменшеною похибкою зовнішнього заряду, показало, що відмінності між методами невеликі стосовно відхилень від експериментальних даних сольватації.

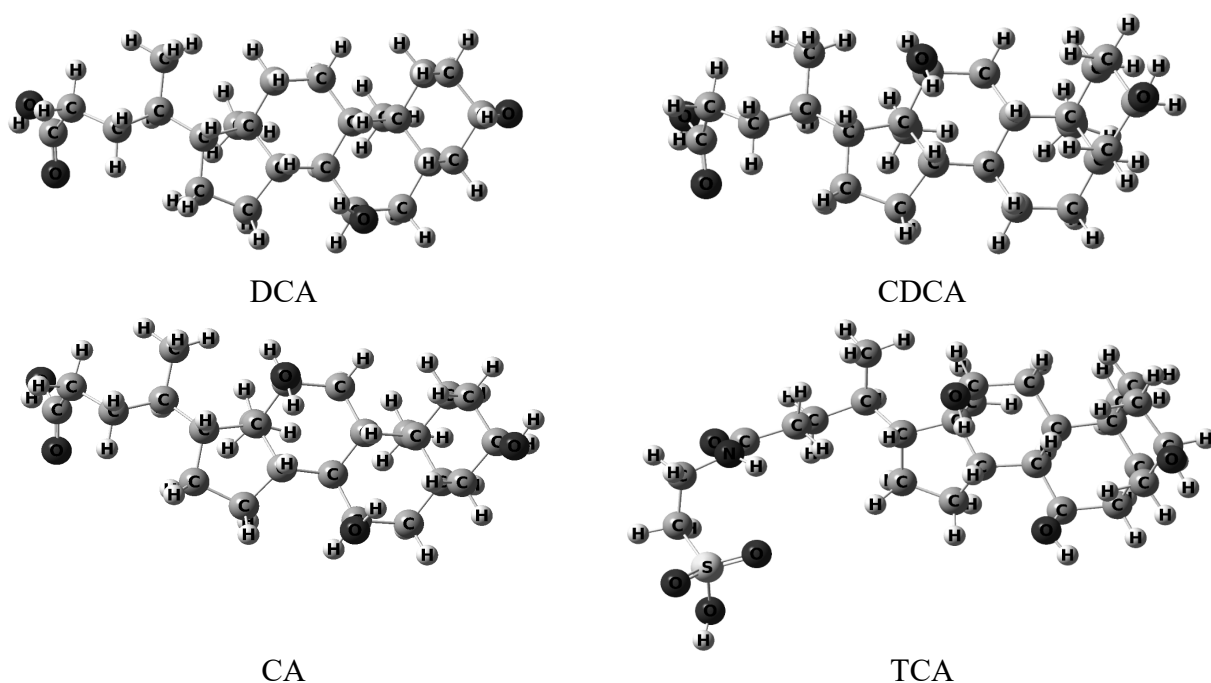


Рис. 1. Жовчні кислоти: дезоксихолева (DCA), хенодезоксихолева (CDCA), холева (CA) та таурохолева (TCA) з оптимізованою геометрією

Для моделювання кремнезему використовували кластерний підхід; як структурний фрагмент великих кластерів (рис.3) було обрано гексагональний кластер, що складається з 12 тетраедрів $\text{SiO}_{4/2}$, оскільки він найкраще відображає структурні та енергетичні характеристики.

Розподіл електростатичного та гідрофобного потенціалів молекул у міцелах жовчних кислот та молекулі холестерину розраховували за допомогою методу FieldView 2.0.2 [11].

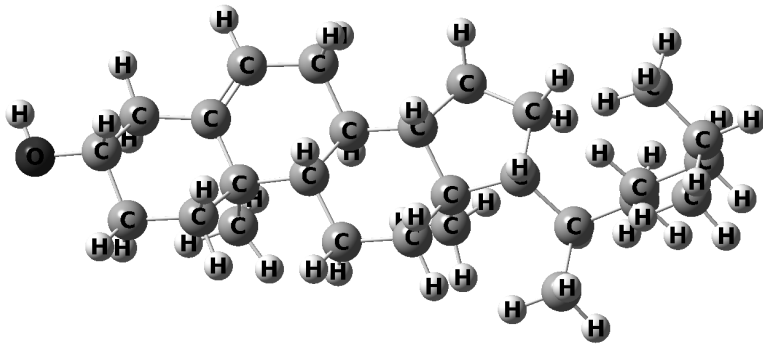


Рис. 2. Молекула холестерину: оптимізована геометрія

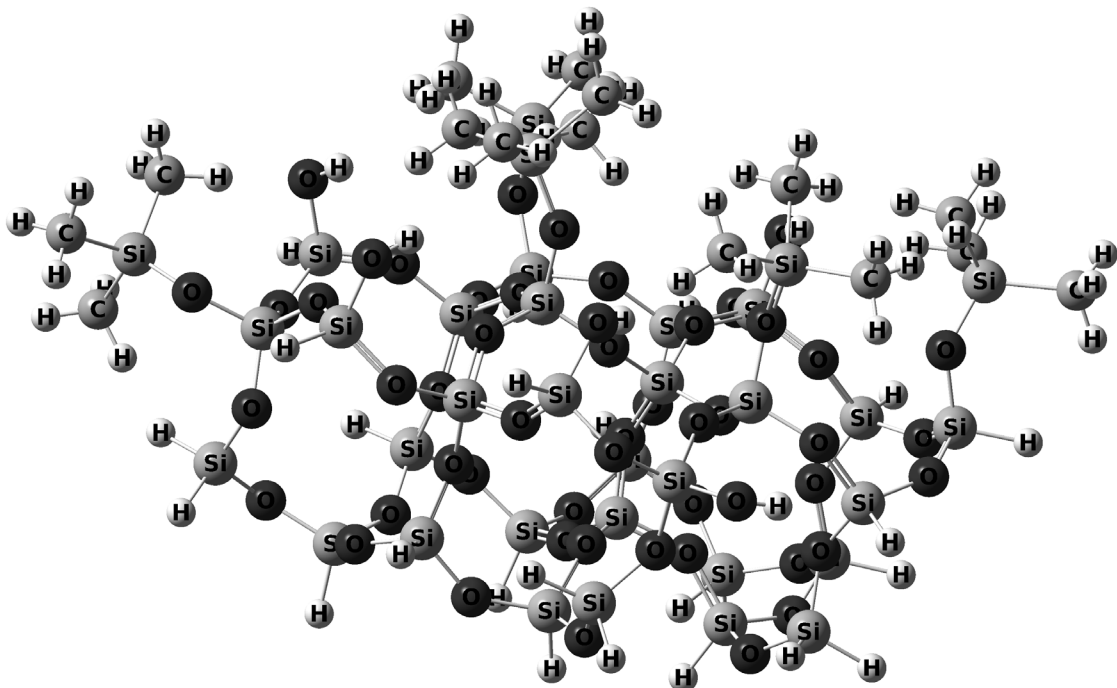


Рис. 3. Кластер кремнезему з триметилсилільними (ТМС) групами на поверхні з опимизованою геометрією.

Результаты и обсуждение

Раніше [12] ми досліджували адсорбцію жовчних кислот на поверхні кремнезему з різним ступенем заміщення ОН-груп на триметилсильні. Спостерігалась майже лінійна кореляція між гідрофільно-гідрофобним балансом біомолекул із вільною енергією Гіббса адсорбції на поверхні гідрофільного кремнезему. Було показано, що поява груп ТМС на поверхні кремнезему стабілізує адсорбційний комплекс за рахунок взаємодії поверхневих гідрофобних груп з воднево-вуглецевими фрагментами молекул жовчних кислот. Для більш гідрофільної таурохолевої кислоти виявлено сильнішу залежність вільної енергії адсорбції від ступеня гідрофобізації поверхні, ніж для дезоксихолевої, холевої та глікохолевої кислот, що зумовлено додатковим впливом поверхневих гідрофобних груп на структуру водневих зв'язків молекул води поблизу гідрофільних фрагментів молекул жовчних кислот.

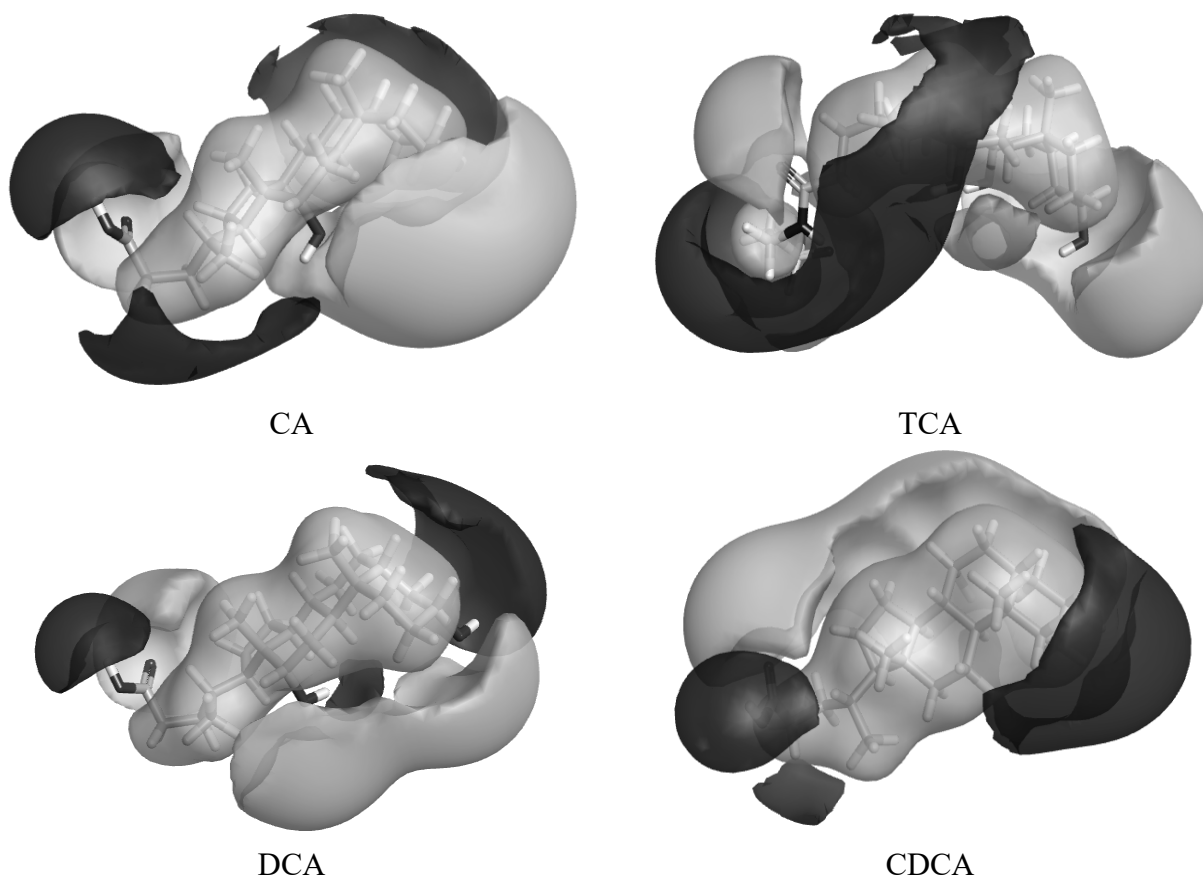
У цьому дослідженні ступінь гідрофобізації поверхні не змінювалась, щоб не ускладнювати кореляції у багатокомпонентних системах та становила 50%. Було з'ясовано що значення вільних енергій адсорбції Гіббса (PM7), так як і експериментальні значення

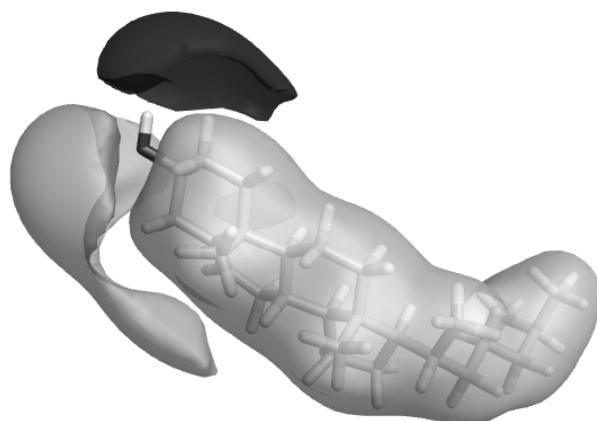
адсорбції жовчних солей, корелюють із коефіцієнтами розподілу в системі п-октанол-вода $\log P_{o/w}$, які характеризують гідрофобність молекул жовчних кислот (табл. 1). Коефіцієнти розподілу було взято з бази даних ChemDraw, які чисельно дорівнювали 3.04, 4.53, 1.63, 4.2 для холієвої, дезоксихолієвої, таурохолієвої та хенодезоксихолієвої кислот відповідно.

Таблиця 2. Залежність вільних енергій Гіббса адсорбції та сольватації ($-\Delta G_{ads}$, $-\Delta G_s$, в кДж/моль) від коефіцієнту розподілу в системі п-октанол-вода $\log P_{o/w}$

| Жовчна кислота | $\lg P_{o/w}$ | $-\Delta G_{ads}$ | $-\Delta G_s$ |
|----------------|---------------|-------------------|---------------|
| CA | 3.04 | 43.4 | 73.5 |
| TCA | 1.63 | 24.6 | 175.5 |
| DCA | 4.53 | 73.0 | 54.7 |
| CDCA | 4.2 | 62.5 | 61.8 |

Авторами [13] було показано, що величини адсорбції солей триоксихоланових кислот набагато менші, ніж солей діоксихоланових кислот. Виходячи з даних таблиці 1, розраховані нами вільні енергії адсорбції для триоксихоланових кислот CA і TCA також менші за енергії адсорбції діоксихоланових DCA і CDCA. І водночас спостерігається залежність енергій адсорбції від енергій сольватації. Таким чином молекули жовчних кислот виявляють і гідрофільні та гідрофобні властивості. Для відображення електростатичних та гідрофобних взаємодій у системі жовчної кислоти – кремнезем було розраховано розподіл електростатичного та гідрофобного потенціалів молекул у міцелах жовчних кислот та молекули холестерину за допомогою методу FieldView 2.0.2 (рис.4).





Холестерин

Рис. 4. Розподіл позитивного (темний) та негативного (світлий колір зовнішньої оболонки) електростатичного та гідрофобного (світлий колір внутрішньої оболонки) потенціалів молекул СА, ТСА, DCA і CDCA, а також молекули холестерину

Також було досліджено зміни цих потенціалів при солюбілізації молекул холестерину у первинних міцелах жовчних кислот (рис. 5). Триоксихоланові кислоти при агрегації утворюють димери, діоксихоланові кислоти – тримери, які є структурними одиницями при утворенні міцелл більшого розміру [14].

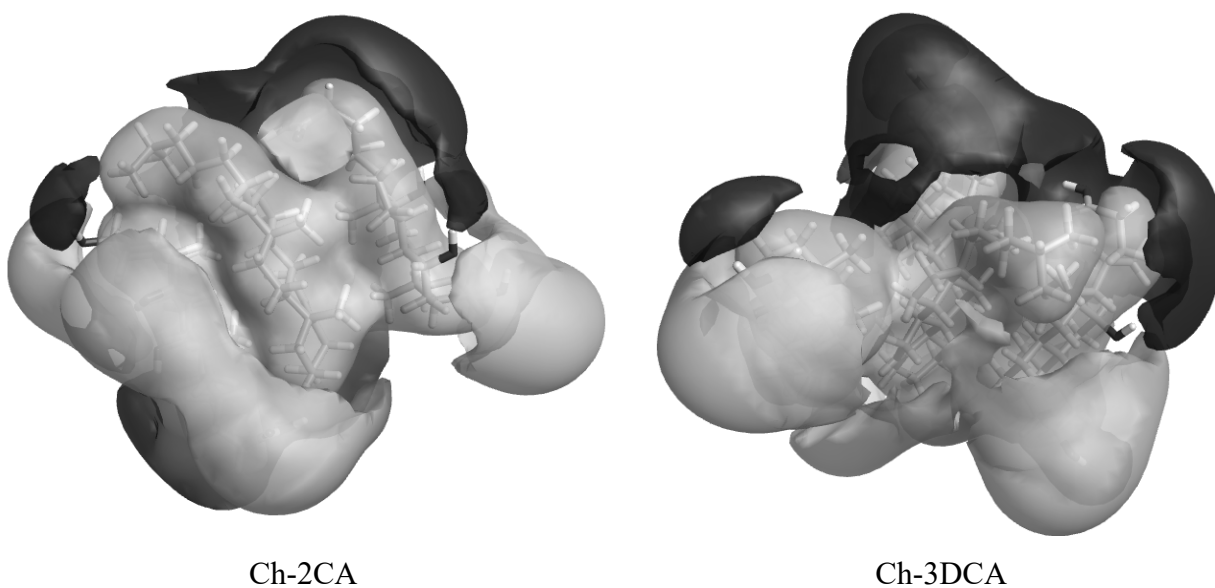


Рис. 5. Розподіл електростатичного та гідрофобного потенціалів комплексів димеру холевої кислоти (2CA) і тримеру дезоксихолевої кислоти (3DCA) з холестеролом (Ch).

Експериментальні результати показують, що холестерин адсорбується на поверхні кремнеземного адсорбенту як окрема сполука навіть із розчинів, у яких він розчиняється

внаслідок солюбілізації міцелами жовчних солей. Аналіз вільних енергій Гіббса (табл. 2) попарних взаємодій між компонентами системи, яка складається з кластера кремнезему (TMS -50) та молекул холестерину (Ch) і жовчних солей: холевої (C), дезоксихолевої (DC) у первинних міцелах, показав, що величина адсорбції холестерину на поверхні кремнезему корелює з енергіями зв'язку холестерину з жовчними кислотами у первинних міцелах. Очевидно, частина холестерину вивільняється з міцел і адсорбується на поверхні кремнезему.

Таблиця 2. Вільні енергії Гіббса (ΔG_{ads} , в кДж/моль) попарних взаємодій між компонентами системи: первинні міцели жовчних кислот: холевої (C) та дезоксихолевої (DC), холестерин (Ch), кремнезем TMS -50

| Компоненти системи | C-C | C-Ch | C-TMS-50 | DC-DC | DC-Ch | DC-TMS-50 | Ch-Ch | Ch-TMS-5 |
|--------------------|------|------|----------|-------|-------|-----------|-------|----------|
| $-\Delta G_{ads}$ | 64.1 | 34.4 | 43.4 | 62.8 | 37.0 | 73.0 | 24.3 | 37.1 |

Висновки

Значення вільних енергій адсорбції Гіббса жовчних кислот на поверхні кремнезему з ТМС-групами корелюють з коефіцієнтами розподілу в системі н-октанол–вода, які характеризують гідрофобність молекул жовчних кислот. Холестерин адсорбується на поверхні кремнеземного адсорбенту як окрема сполука навіть із розчинів, у яких він розчиняється внаслідок взаємодії з первинними міцелами жовчних солей. Очевидно, частина холестерину вивільняється з міцел і адсорбується на поверхні кремнезему. Чим міцніший зв'язок холестерину з міцелами жовчних солей, тим менше його адсорбція на поверхні адсорбенту.

Література

1. *Petri T. Kovanen, Frederick Raal, Alpo Vuorio.* Patients with familial hypercholesterolemia and COVID-19: Efficient and ongoing cholesterol lowering is paramount for the prevention of acute myocardial infarction // *American Journal of Preventive Cardiology*, Vol. 7, 2021, 100224, <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100224>.
2. *Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния/ Под ред. А.А. Чуйко – К.: Наук. думка, 2003. – 416 с.*
3. *Чуйко, А.А., В. К. Погорельий.* Медицинская химия нанодисперсного кремнезема// *Химия, физика и технология поверхности : межведомств, сб. науч. тр. 2006. - Вып. 11-12. - С. 346-357.*
4. *Полеся Т.Л.*// Экспериментальное исследование гипополипидемического действия и безвредности энтеросорбента полисорба: Дис. ... канд. мед. наук. – Винница, 1992. – 185 с.
5. *Gilbert D.B., Tanford C., Reynolds J.A.* Cholesterol in aqueous solution: hydrophobicity and self-association // *Biochemistry*. 1975. V. 14, № 2. P.444.
6. *Nagadome S., Yamauchi A., Miyashita K. et al.* Transport behavior of four bile salt micelles and cholesterol solubilized by their micelles across porous membrane // *Colloid Polym. Sci.* 1998. V. 276. P. 59.
7. *Maysuoka K., Kuranaga Y., Moroi Y.* Molecular Mechanisms for Protection of Hepatocytes against Bile Salt Cytotoxicity // *Biochim. Biophys. Acta.* 2002. V. 1580. P. 200.
8. МОРАС2016, James J. P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net) (2016).

9. A., Klamt; G., Schüürmann (1993). COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.2.* – 1993- **2** (5) – P. 799–805. doi:10.1039/P29930000799
10. Klamt, A.; Moya, C.; Palomar, J. A Comprehensive Comparison of the IEFPCM and SS(V)PE Continuum Solvation Methods with the COSMO Approach // *Journal of Chemical Theory and Computation.* – 2015 – **11** (9): 4220–4225. doi:10.1021/acs.jctc.5b00601. PMID 26575917.
11. Cheeseright T., Mackey M., Rose S., Vinter A. Molecular Field Extrema as Descriptors of Biological Activity: Definition and Validation // *J. Chem. Info. Model.* – 2006, **46**, No 2. – P. 665–676.
12. Kazakova O.O. Stabilization of the adsorption complexes of biomolecules on the surface of partially hydrophobized silica in an aqueous medium: a quantum chemical study// *Chemistry, physics and technology of surface.* – 2012. – V. 3, №4. – P. 473-478.
13. Н.Н. Власова, Л.П. Головкова. Влияние желчных солей на адсорбцию холестерина на поверхности кремнеземного сорбента // *Коллоид. журн.* – 2009. – Т. 71, № 4. – С.473 – 478.
14. Feroci G., Fini A., Fazio G., Zuman P. Effect of Divalent Transition Metal Ions on the Aggregation of Trihydroxy Bile Salts // *J. Colloid Interface Sci.* - 1996. - V. 178. P. 339. DOI:10.1006/jcis.1996.0122

References

1. Petri T. Kovanen, Frederick Raal, Alpo Vuorio. Patients with familial hypercholesterolemia and COVID-19: Efficient and ongoing cholesterol lowering is paramount for the prevention of acute myocardial infarction // *American Journal of Preventive Cardiology*, Vol. 7, 2021, 100224, <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100224>.
2. Medical chemistry and clinical application of silicon dioxide / Ed. A.A. Chuiko (Kiev: Naukova Dumka, 1981). [In Russian].
3. Chuiko A.A., Pogorely V.K.. Medical chemistry of nanodispersed silica. *Surface: 2006. 11-12: 346.* [In Russian].
4. Polesya T.L.// Experimental study of hypolipidemic action and harmlessness of the enterosorbent polysorb: Ph.D (Med.) Thesis. (Vinnytsya, 1992). [in Russian]. - 185 p. [In Russian].
5. Gilbert D.B., Tanford C., Reynolds J.A. Cholesterol in aqueous solution: hydrophobicity and self-association // *Biochemistry.* 1975. V. 14, № 2. P.444.
6. Nagadome S., Yamauchi A., Miyashita K. *et al.* Transport behavior of four bile salt micelles and cholesterol solubilized by their micelles across porous membrane // *Colloid Polym. Sci.* 1998. V. 276. P. 59.
7. Maysuoka K., Kuranaga Y., Moroi Y. Molecular Mechanisms for Protection of Hepatocytes against Bile Salt Cytotoxicity // *Biochim. Biophys. Acta.* 2002. V. 1580. P. 200.
8. MOPAC2016, James J. P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net) (2016).
9. A., Klamt; G., Schüürmann (1993). COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.2.* – 1993- **2** (5) – P. 799–805. doi:10.1039/P29930000799
10. Klamt, A.; Moya, C.; Palomar, J. A Comprehensive Comparison of the IEFPCM and SS(V)PE Continuum Solvation Methods with the COSMO Approach // *Journal of Chemical Theory and Computation.* – 2015 – **11** (9): 4220–4225. doi:10.1021/acs.jctc.5b00601. PMID 26575917.

11. Cheeseright T., Mackey M., Rose S., Vinter A. Molecular Field Extrema as Descriptors of Biological Activity: Definition and Validation // *J. Chem. Info. Model.* – 2006, **46**, No 2. – P. 665–676.
12. Kazakova O.O. Stabilization of the adsorption complexes of biomolecules on the surface of partially hydrophobized silica in an aqueous medium: a quantum chemical study// *Chemistry, physics and technology of surface.* – 2012. – V. 3, №4. – P. 473-478.
13. N.N. Vlasova, L.P. Golovkova. Effect of Bile Salts on Adsorption of Cholesterol on Silica Adsorbent// *Colloid Journal*, 2009, Vol. 71, No. 4, pp. 474–479.
14. Feroci G., Fini A., Fazio G., Zuman P. Effect of Divalent Transition Metal Ions on the Aggregation of Trihydroxy Bile Salts // *J. Colloid Interface Sci.* - 1996. - V. 178. P. 339. DOI:10.1006/jcis.1996.0122

QUANTUM-CHEMICAL INVESTIGATION OF INTERACTIONS IN SUPRAMOLECULAR SYSTEMS: CHOLESTEROL - BILE ACIDS - SILICA IN AQUEOUS SOLUTIONS

Kazakova O.O.

*Chuiko Institute of Surface Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine
General Naumov street 17, 03164, Kyiv-164
E-mail: kazakova_olga@ukr.net*

Hypercholesterolemia significantly increases the risk of myocardial infarction associated with COVID-19. Along with pharmacological treatment, the possibility of the excretion of excess cholesterol from an organism by adsorption is also of great interest. The interaction of cholesterol with the surface of partially hydrophobized silica in aqueous solutions of bile acids was investigated by the PM7 method using the COSMO (COnductor-like Screening MOdel) solvation model. The distribution of electrostatic and hydrophobic potentials of molecules and complexes was calculated. The values of free Gibbs energy adsorption of bile acids on the surface of silica correlate with the distribution coefficients in the n-octanol-water system. The energy of interaction of cholesterol with bile acids affects its adsorption on silica. The stronger the bond of cholesterol with the molecules of bile acids, the less it is released from the primary micelles in solution and adsorbed on the surface.

Key words: *silica, trimethylsilyl groups, cholesterol, bile acids, adsorption, solvation, Gibbs free energies*